

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

990

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Nicole, Odile, Madeleine GUIOT

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 3 Juin 1931, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE

PAR L'ACIDE NICOTINIQUE

ETUDE CRITIQUE

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Nicole, Odile, Madeleine G U I O T
Née le 3 Juin 1931 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

LE TRAITEMENT DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE
PAR
L'ACIDE NICOTINIQUE

ETUDE CRITIQUE

--

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1961



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.
Anatomie DELMAS (A)
Anatomie pathologique DELARUE (J)
Anesthésiologie BAUMANN (J)
Bactériologie FASQUELLE (R)
Biochimie médicale JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker) REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) MQUQUIN (M)
 (Beaujon SICARD (A)
 (Cochin QUENU (J)
Cliniques chirurgicales
 (Hôtel-Dieu PATEL
 (Saint-Antoine GOSSET (J)
 (Salpêtrière MOULONGUET (P)
 CORDIER (G)
 LORTAT-JACOB
 LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et
 orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique
 et réparatrice (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire
 (Broussais) de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-
 pulmonaire (Laënnec) MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié) DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal) LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca) FUNCK-BRENTANO (P)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
Cliniques (Baudelocque	LACOMME (M)
obstétricales (Port-Royal	VARANGOT
(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(VOURC'H (G) NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	(DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (CORNET (A) (BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L) (BASTIN (R) (DUPONT (V) (DEROBERT (L) pr.s.ch. (HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (ALBAHARY (C) (LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G) (MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J) (BREGEAT (P) (SARAUX (H) (JUDET (R) (RAMADIER (J) (DEBAIN (J) (BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) (SCHNEIDER (J)
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	
Médecine légale	
Médecine du travail	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	

MM.

Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
	PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
Pathologie médicale	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)pr.s.ch
	BOISSIER (J)
Physiologie	LECHAT (P)
	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique	
Clinique médicale	(ROUX (M)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)	laryng.	
	(HAGUENEAU (J)	Clinique	
	pr.s.ch.	pédiatrique	(LAPLANE (R)
	(DOMART (A)	et puéricul-	
	(PERRAULT (M)	ture	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(BARUK (H)
	(THIEFFRY (S)	psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Chers Parents

En témoignage de mon affection

A mon oncle le Professeur Daniel BARGETON

En remerciement de ses judicieux
conseils

A ma famille

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres d'externat,

Monsieur le Professeur VARENGOT

Monsieur le Professeur DEGOS

Monsieur le Professeur Agrégé MANDE

Monsieur le Docteur THALHEIMER

Monsieur le Docteur BOLGERT

Monsieur le Docteur de GRACIANSKI

En remerciement de leurs
précieux conseils et de
leur encouragement.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Avec tous mes remerciements

LE TRAITEMENT DE L'HYPERCHESTEROLEMIE

PAR

L'ACIDE NICOTINIQUE

-:-

ETUDE CRITIQUE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Depuis que l'on dispose de techniques biologiques susceptibles de doser rapidement les constituants normaux et pathologiques du sérum sanguin, on fait intervenir systématiquement la détermination d'éléments importants, urée, glucose, cholestérol, dans tout examen clinique complet. On est ainsi arrivé à remarquer que chez les sujets dont le système artériel est sclérosé, la lipémie et plus particulièrement la cholestérolémie est habituellement élevée. D'ailleurs les modalités mêmes du métabolisme du cholestérol à partir des graisses présentes dans l'alimentation sont aujourd'hui bien précisées, et il est évident dans le cas d'un régime hyperlipidique, hypercalorique, et a fortiori en cas de fonction hépatique déficiente, le taux du cholestérol risque de s'élever anormalement dans le sang, favorisant ainsi des dépôts au niveau des parois artérielles.

Malheureusement, il y a eu, il y a encore une "vogue" du cholestérol; et si les médecins ont à juste titre tenu compte de cette notion nouvelle dans leurs examens biologiques, dans leurs conseils diététiques et dans leurs prescriptions thérapeutiques, le public lui, considère que l'hypercholestérolémie est le résultat obligé de certaines alimentations copieuses, de l'âge, et il est enclin à réclamer des moyens susceptibles d'abaisser ce taux lorsqu'il est excessif.

La pharmacologie, l'expérimentation, l'observation clinique nous montrent qu'il n'est pas facile d'obtenir un effet hypocholestéroméliant, et si des recherches ont abouti à la préparation de composés agissant dans ce sens, en clinique les échecs sont possibles; et aussi, les incidents et accidents thérapeutiques. Ou bien le médicament est inopérant, et il échoue. Ou bien il est actif, et s'il abaisse l'hypercholestérolémie, il déplace également les dépôts lipidiques artériels, et risque d'entraîner des complications thérapeutiques d'autant plus facilement et gravement qu'il s'agit par définition même des indications des hypocholestérolémiants, de malades cardio-vasculaires.

Parmi les préparations récemment préconisées, nous trouvons l'acide nicotinique, qui semble avoir surtout obtenu l'attention des cliniciens anglo-saxons. Depuis quelques années, les publications se sont multipliées qui indiquent le mode d'administration et le résultat en général satisfaisant du traitement de l'hypercholestérolémie par l'amide nicotinique. Mais si les succès se sont affirmés depuis 1955, il apparaît depuis 1959 que des incidents et des accidents soient survenus en cours de traitement, jetant sinon le discrédit, du moins la suspiscion et commandant la prudence.

Dans une forte proportion des malades traités, on a bien signalé des incidents thérapeutiques bénins, regressant spontanément, sous la forme de prurit, d'érythème cutané. Mais depuis peu, la nature de ces complications a changé: ictères, troubles de la fonction hépatique, réactivation d'ulcères gastroduodénaux, tels ont été les accidents non exceptionnellement signalés depuis peu.

Nous savons combien, en pratique courante l'athérosclérose est fréquente; combien souvent aussi les dosages montrent une cholestéromie entre 2,50 g et 2,80 g, taux dit d'incertitude, puisqu'à 1 g 80 il est normal, et au-dessus de 2,80 g, alarmant. Si toute la pathologie artérioscléreuse ne se résume pas dans une hypercholestérolémie, la constatation de cette dernière chez un hypertendu, chez un vasculaire, commande des mesures susceptibles d'enrayer cette progression, et si possible, de ramener le cholestérol sérique à un taux plus proche de la normale. C'est pourquoi nous ne voulons négliger aucun des moyens qui s'offrent à nous. C'est pourquoi aussi nous nous proposons ici de faire un bilan très objectif, une étude critique, du traitement de l'hypercholestérolémie par l'amide nicotinique. L'hypercholestéromie n'est qu'un symptôme, nous le savons, susceptible d'être présent dans des états pathologiques divers, d'étiologie et de mécanisme pathogénique différents. Toutefois malgré une part d'incertitude, nous savons aussi que la réduction de l'hypercholestéromie peut que n'être bénéfique pour le malade.

o

Il semble que l'année 1955 ait été décisive dans le domaine d'une meilleure connaissance des rapports entre troubles du métabolisme du cholestérol d'une part, et pathogénie de l'athérosclérose d'autre part: et, par voie de conséquence dans le domaine de la prévention et du traitement des syndromes impliquant une hypercholestérolémie. En effet, les XVIIIèmes Journées Thérapeutiques de Paris, en octobre 1955, ont précisé plusieurs points de la formation de l'athérome, du syndrome humoral de l'athérosclérose,

et aussi des moyens de lutte contre cette dernière. C'est ainsi que J. COTTET et MATHIVAT ont passé en revue différents modificateurs du syndrome biochimique de l'athérosclérose: l'acide phényl-éthyl-acétique qui agit contre les perturbations créées par l'athérosclérose et normalise en particulier le schéma électrophorétique lipidique; les facteurs lipotropes, qui ont leur place dans la thérapeutique de l'athérome; les anticoagulants, héparine surtout; les vitamines enfin, notamment B6, E, A, C et P, dont l'action préventive est certaine. Mais ces auteurs concluent :

" autant de chemins ouverts dans le traitement de l'athérosclérose, mais qui ne résolvent pas complètement le problème de cette maladie, tant au point de vue pathogénique que thérapeutique."

A ces mêmes Journées Therapeutiques de 1955, WOLF et J.J. BRIGNON exposaient les résultats de leurs recherches expérimentales sur l'absorption intestinale du cholestérol tandis que ROSSI et ses collaborateurs mentionnaient les effets thérapeutiques de la phényl-actéyl-amide sur l'hypercholestérolémie de quinze malades athéroscléreux.

ALTSCHUL, la même année 1955, montrait que l'administration d'acide nicotinique était capable d'abaisser sensiblement l'hypercholestérolémie en clinique humaine. PARSONS et ACHOR à partir de 1956, publient leurs résultats. L'administration prolongée de fortes doses d'acide nicotinique leur a permis d'abaisser sensiblement la lipémie.

Nouvelles publications sur ce sujet, par ces mêmes auteurs, en 1957, tandis que Clau-

de MIKOL rappelait l'essentiel de la biochimie du cholestérol sérique, le métabolisme normal et pathologique de cet alcool lipidique. BELLE et HALPERN en 1958 faisaient état des résultats thérapeutiques de l'acide nicotinique administré par voie buccale chez les sujets hyperlipémiques, mais insistaient, les premiers semble-t-il, sur les effets secondaires et les complications de ce traitement. ALSCHUL et HOFFER en 1958 étudiaient à nouveau l'action de l'acide nicotinique sur le cholestérol sérique. ACHOR et BERGE en 1958 en codifiaient l'emploi, en précisaient la posologie, le mode d'administration, et les résultats cliniques et biologiques. BERGE en 1959 établissait les résultats éloignés d'un traitement prolongé par l'acide nicotinique.

Mais voici que les incidents et accidents thérapeutiques apparaissent, se multiplient. RIVIN voit survenir un ictère au cours du traitement d'une hypercholestérolémie par l'amide nicotinique, tandis que tout récemment, PARDUE fait état de troubles fonctionnels sévères du foie; PARSONS pourtant estime que l'action thérapeutique est intéressante, mais cet auteur a vu survenir un autre type d'accident; la reactivation d'un ulcère gastro-duodénal. En 1960 G.A. GOLDSMITH et collaborateurs étudient le mécanisme par lequel l'acide nicotinique comme d'ailleurs la néomycine et les acides gras non saturés, abaisse le taux des lipides sériques; en favorisant l'excrétion des stérols et des acides biliaires. CHRISTENSEN, ACHOR, BERGE et MASON enfin viennent, en août 1961, d'exposer les modalités et les résultats du traitement de l'hypercholestérolémie par l'acide nicotinique.

Il y a donc un bilan à établir, entre la fréquence et la valeur des résultats thérapeutiques d'une part, et la fréquence et la gravité des effets secondaires d'autre part.

Pour cela, nous suivrons le plan de travail que voici :

- tout d'abord, nous ferons un rappel de la biochimie du cholestérol sérique, de son métabolisme, de la pathogénie de l'hypercholestérolémie.
- puis, nous indiquerons la posologie et le mode d'action de l'acide nicotinique utilisé dans le traitement de l'hypercholestérolémie.
- nous verrons ensuite les effets thérapeutiques obtenus pour terminer par les complications du traitement.

RAPPEL BIOCHIMIQUE

--

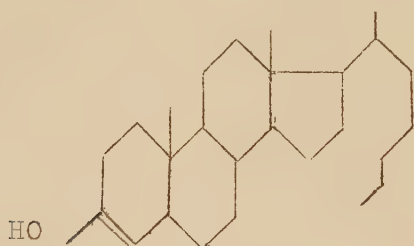
Au départ, il y a la notion selon laquelle la cholestérolémie évoluerait parallèlement à l'athérosclérose: seuls les sujets hypercholestérolémiques seraient atteints de cette affection artérielle, d'où le corollaire thérapeutique: le traitement doit s'efforcer d'éviter ou d'abaisser le cholestérol sérique augmenté, et cette action sera suivie d'une amélioration de l'état du malade artérioscléreux.

En réalité, l'observation anatomoclinique, les dosages biologiques, ne permettent pas de retenir un parallélisme absolu entre présence et importance de l'hypocholestérolémie, et constitution d'athérome. Par voie de conséquence, il est difficile d'affirmer que la baisse de l'hypercholestérolémie, ou la prévention de l'élévation du taux de cholestérol sérique auront nécessairement une action bénéfique sur l'apparition et l'évolution de l'athérosclérose. Pourtant, il est du devoir du clinicien d'agir comme si ces relations étaient certaines, en attendant leur absolue confirmation.

L'étude du métabolisme du cholestérol, et du comportement biochimique du cholestérol sérique, sont en effet très en faveur d'une telle physiopathologie de l'athérosclérose. Ce qui est moins bien établi, c'est le retentissement direct et constant de l'hyper-

cholestérolémie sur l'athérosclérose. Des déterminations en série ont en effet permis de trouver des taux élevés chez des sujets cliniquement normaux.

Le cholestérol est un alcool complexe, de masse moléculaire $C_{27}H_{45}OH$, rattaché au groupe des lipides par ses propriétés voisines de ceux-ci; avec les acides gras, il donne des stérides, esters répondant à la définition exacte d'un lipide: ester d'acide gras de masse moléculaire élevée.



Le cholestérol est soluble dans les solvants des graisses, éther, chloroforme, benzène ; il cristallise à partir de ses solutions alcooliques ou chloroformiques en minces lamelles . Il donne en solution chloroformique des réactions colorées qui permettent de le caractériser.

Le taux de cholestérol est sensiblement le même dans le sang, le plasma, les globules. Le taux de cholestérol sérique varie dans les conditions normales et suivant les techniques de dosage, entre 1,50 et 1,80 gramme par litre.

Pourtant chez des sujets considérés comme normaux, les chiffres sont dispersés, et s'élèvent avec l'âge pour atteindre un plafond vers 60 ans. Toutefois, au-dessous de 35 ans on trouve déjà dans un pour cent des déterminations en série des taux supérieurs à 3 grammes par litre, soit un chiffre

nettement pathologique et aussi entre 45 et 60 ans, un taux supérieur à trois grammes/litre dans 5 pour cent des cas, selon KEYS. Il faut d'ailleurs être prudent dans les appréciations, car le dosage qui porte en principe uniquement sur le cholestérol pourra également englober un ou plusieurs autres stéroïdes (C. MIKOL).

Depuis les travaux de MACHEBOEUR, on sait que le cholestérol plasmatique est lié à d'autres lipides, et aussi à des protéines, dont le mode de liaison est dit cénapse :

- produit biologique résultat de l'union par des forces connues ou inconnues de deux ou plusieurs constituants de la matière vivante, union modifiant certaines propriétés des constituants.

Il existe des cénapses lipido-protéidique, dont certaines sont riches en cholestérol: celui-ci paraît contenu en presque totalité dans les lipoprotéines, puisque 3 pour cent sont trouvés, dans les conditions normales dans le liquide sous-jacent aux lipoprotéines. On a enfin étudié la stabilité, variable des cénapses.

En biochimie humaine, tant normale que pathologique, il faut tenir compte du fait que le cholestérol sanguin se répartit également entre le plasma et les globules rouges. Dans les globules, le cholestérol est presque uniquement à l'état libre, dans le plasma il est au deux tiers estérifié. Les acides gras combinés au cholestérol sont les moins saturés de tous les acides gras du sang.

Dans le sérum, le cholestérol est estérifié par un système enzymatique: cette

estérification est inhibée par les inhibiteurs de la lécithase, bromacétate, phloridzozide, et aussi par les sels biliaires et les saponosides. L'addition de lécithine au sérum augmente la quantité de cholestérol estérifié.

Le cholestérol a pour rôle essentiel, et grâce à une succession d'estérifications et d'hydrolyses, le transport des acides gras. Ces acides gras sont libérés au cours de processus enzymatiques liés à la digestion, ils sont fixés sur le cholestérol dans la lumière intestinale, grâce à la cholestérolestérase pancréatique; puis les esters du cholestérol sont résorbés par la muqueuse, mais hydrolysés dans la cellule intestinale, tandis que l'acide gras entre dans la constitution d'un phospholipide. Le cholestérol libre et le phospholipide gagnent le plasma, où a lieu une nouvelle estérification du cholestérol ce qui assure le transport des acides gras vers le foie et les tissus, où une hydrolyse du cholestérol estérifié libère un acide gras, d'où reconstitution d'un phospholipide. Le mouvement des acides gras est ainsi assuré par une combinaison alternée avec le cholestérol et avec l'acide glycérophosphorique.

L'ingestion des aliments assure un apport de cholestérol, présent surtout dans les graisses animales :

- cervelle	2,1 à 3,7 p. cent
- Jaune d'oeuf	1,2 à 2,1 p. cent
- foie et rognons	0,1 à 3,4 p. cent
- huitres et beurre	0,2 à 0,3 p. cent

Le poisson, la viande, le fromage, sont moins riches en cholestérol. Dans un régime alimentaire normal chez l'adulte, il est

consommé par jour entre 400 et 500 mg de cholestérol. Pourtant cette consommation ne retentit sur la cholestérolémie que si le régime est riche en graisses; celles-ci sont en effet favorisantes de la résorption du cholestérol par la muqueuse intestinale: résorption qui nécessite également la présence de bile. La résorption ne joue d'ailleurs que sur le cholestérol, le 7-déhydrocholestérol, et la vitamine D, alors que le dihydrocholestérol, le coprostérol, saturés, l'épicholestérol, isomère du cholestérol en C3, les stérols végétaux, ne sont que faiblement absorbés.

Le cholestérol ingéré s'accumule dans les chylifères, s'y estérifie partiellement, puis est déversé dans le sang, mais en faible proportion par rapport au cholestérol sanguin déjà présent: aussi la cholestérolémie n'est-elle que peu modifiée. Pourtant le cholestérol alimentaire, qui a un état de dispersion particulièrement grossier, paraît plus nocif que le cholestérol sanguin.

Pour que la cholestérolémie augmente, il faut donc que le régime soit hypercalorique, hyperlipidique, et riche surtout en graisses d'origine animale, les stérols végétaux formant avec le cholestérol des cristaux mixtes non résorbables. L'organisme est capable de faire la synthèse du cholestérol, à raison de 1,5 grammes à 2 grammes par jour (GOULD) ce qui dépasse souvent les apports alimentaires. La synthèse se ralentit si le régime est riche en cholestérol. Ce sont donc surtout des facteurs internes qui régulent la cholestérolémie plutôt que l'apport alimentaire direct. C'est au niveau des cellules parenchymateuses hépatiques que s'effectue la synthèse du cholestérol. Les cellules de Kupffer, elles, interviennent dans le métabolisme du cholestérol alimentaire; le système réti-

culéo-endothélial débarrasse le sang des chylomicrons, du cholestérol et des lipides d'origine alimentaire. Si la chylomicronémie et l'hypercholestérolémie se prolongent, la paroi artérielle risque de se trouver lésée sous l'action d'un cholestérol particulière, alors que le plasma, eucolloïde, réclame un cholestérol moléculaire.

L'héparine en catalysant la transformation des chylomicrons et des grosses lipoprotéines légères en petites lipoprotéines plus denses, agirait conjointement avec le facteur clarifiant du plasma. La distinction entre cholestérol alimentaire et cholestérol endogène est justifiée, les lipoprotéines plasmatiques de GOFMAN ne varient pas avec le taux du cholestérol total, mais avec le cholestérol résorbé depuis peu de temps.

Ingéré, le cholestérol est rapidement converti après son absorption en 17-hydroxycorticostérone et corticostérone par les surrénales;

- en acides gras, glucogène, phospholipides acides biliaires, par le foie;

- une partie du cholestérol étant éliminé par la bile, par la muqueuse intestinale; une partie du cholestérol peut être réabsorbé s'il n'est pas hydrogéné sous l'action des bactéries. Le cholestérol fécal est excrété sous forme de coprostérol.

o

Sur le plan pathologique, diverses constatations ont été faites :

-- en particulier, l'absence de pouvoir cholestérololytique du sérum dans les cas pathologiques

(LOEPER ET LOEPER); la responsabilité du cholestérol plasmatique et des grosses molécules lipoprotéiques dans le développement de l'athéromatose; l'intérêt de limiter la résorption du cholestérol tant exogène qu'endogène, par l'intervention de bactéries intestinales transforment partiellement le cholestérol en coprostérol inabsorbable, par l'ingestion de stérols végétaux qui entraînent dans leur excrétion une partie du cholestérol intestinal par la conservation de fonctions hépatiques normales, en évitant le surmenage du foie par un régime trop riche en substances à partir desquelles peut se former le cholestérol. Mais P. CHEVALLIER a aussi montré que dans l'athérome, il existe une perturbation cellulaire primitive rompant l'équilibre entre les molécules qui se renouvellent, apparaissent et disparaissent dans les cellules. C'est ce déséquilibre qui provoquerait l'accumulation de molécules dans les espaces péri-cellulaires, molécules trop abondantes, ne pouvant plus disparaître, et que la cellule cherche dans son voisinage à éliminer. D'où l'athéromatose.

Quant à la thérapeutique de l'athérosclérose, du fait des nouvelles théories physiopathologiques basées sur le cholestérol et l'état physiocochimique des lipoprotéines, elle s'oriente vers la réduction du cholestérol alimentaire, vers l'emploi possible de l'héparine, du sitostérol, des vasodilatateurs, des antispasmodiques, de l'iode, du soufre, vers la vitaminothérapie enfin.

POSOLOGIE ET MODE D'ACTION
DE
L'ACIDE NICOTINIQUE

--

Des recherches expérimentales sur le Lapin ont prouvé que l'acide nicotinique était non seulement capable d'abaisser le taux du cholestérol sérique anormalement augmenté, mais encore d'exercer un effet de protection partielle, parfois spectaculaire, sur la paroi artérielle en particulier aortique ;

- les lésions athéroscléreuses ne se forment pas, ou se forment plus lentement, ou si elles existent déjà, tendent à rétrocéder. PARSONS et ses collaborateurs sont ainsi arrivés à la notion d'un emploi thérapeutique de l'acide nicotinique en clinique humaine, dans les états pathologiques comportant une hypercholestérolémie et ses conséquences lésionnelles ou ses risques pour la paroi artérielle. A la clinique Mayo ces auteurs ont obtenu une baisse notable de l'hypercholestérolémie et aussi une réduction au niveau de la fraction de cholestérol beta lipoprotéinique /Cholestérol alpha-1 lipoprotéinique a été également abaissé sous l'effet du traitement. En remplaçant l'acide nicotinique par un " placebo ", on a vu les taux du cholestérol sérique s'élever à nouveau, et les fractions lipoprotéiniques retourner à leurs valeurs initiales, élevées. La reprise du traitement par l'acide nicotinique a assuré une nouvelle baisse des consti-

tuants lipidiques. PARSONS et FLINN disent n'avoir pas obtenu ces résultats avec l'amide nicotinique.

Les premiers essais thérapeutiques avaient fixé la posologie comme suit :

- trois grammes par jour sous forme de capsules contenant chacune 500 mg d'acide nicotinique; deux capsules trois fois par jour après les repas, pendant douze semaines. Si à ce moment le cholestérol sérique est redevenu normal (il était au début à 260 ou 270 mg pour 100 cc ou davantage) c'est à dire inférieur à 250 mg pour 100 cc, on poursuit le traitement à la même dose mais on a aussi essayé dans quelques cas la dose d'entretien de 1,50 g par jour. Lorsqu'après le traitement d'attaque de douze semaines, la cholestérolémie ne s'est pas normalisée, on élève la dose d'acide nicotinique à 4,50g et parfois plus tard à 6 grammes, selon la réponse thérapeutique. Au bout de trente semaines de traitement, on a substitué à l'acide nicotinique l'amide nicotinique à la dose correspondant à la dose d'acide nicotinique la plus efficace. A noter que pendant tout le traitement, l'alimentation n'a pas été limitée. Lors de la substitution, à l'acide nicotinique, de l'amide le taux de cholestérol sanguin a commencé à s'élever et l'amide considérée comme inefficace, a dû être abandonnée. Pour obtenir une action satisfaisante PARSONS utilise des doses libérales, 4,50 g à 6 grammes par jour, nécessaires dans 50 à 70 p. cent des cas. Avec la dose initiale de 3 grammes on enregistre une certaine proportion d'échecs.

BERGE, ACHOR et leurs collaborateurs ont comparé les résultats thérapeutiques obtenus sur l'hypercholestérolémie avec l'acide nicotinique le sitostérol et l'huile de carthame. L'acide nicotinique a été donné

à fortes doses pendant trois mois ou davantage, à la dose quotidienne de 4,50 à 6 grammes, en moyenne 5,50g en prises fractionnées à chaque repas.

Dans une récente étude (1960), GOLDSMITH, HAMILTON et O.N. MILLER ont étudié des adultes atteints d'hypercholestérolémie. Ils les ont soumis à un régime isocalorique d'aliments ordinaires leur apportant 115 grammes de graisse, dont 90 grammes représentés par le beurre et la crème, acides gras saturés, ou par l'huile de maïs, acides gras non saturés. Après une période d'observation de trois semaines, les sujets soumis au régime comportant les graisses saturées ont reçu les uns l'acide nicotinique, à la dose de un à deux grammes trois fois par jour pendant trois semaines ou davantage; les autres, à régime avec graisses saturées ont reçu 0,50 g de néomycine quatre fois par jour, pendant une période de temps également de trois semaines. Puis le régime a été modifié, et transformé en régime comportant des acides gras non saturés (90 gr d'huile de maïs) et tout le protocole expérimental a été répété. On a déterminé deux fois par semaine les taux de lipides sériques, du cholestérol sanguin, de phospholipides et d'esters totaux.

On a pu ainsi établir que les taux de cholestérol, de phospholipides et d'esters totaux sériques diminuaient lorsque le régime comportait les acides gras non saturés, ou après administration de néomycine, ou d'acide nicotinique. Les taux les plus bas ont été obtenus par l'association de graisses non saturées et de l'un des deux médicaments hypocholestérolémiants. Le remplacement dans le régime, des graisses non saturées par des acides gras saturés, a entraîné une augmen-

tation de 20 à 25 p. cent de l'excrétion des acides biliaires et une élévation modérée de l'excrétion des stérols, avec une modification du rapport cholestane/coprostone. L'administration de néomycine a été suivie d'une augmentation au triple ou au quadruple de l'excrétion d'acides biliaires, quel que soit le régime alimentaire (acides gras saturés ou non saturés); l'acide nicotinique n'a pas modifié l'excrétion fécale des acides biliaires et des stérols.

ACTION THERAPEUTIQUE

-:-

A doses fortes en administration suffisamment prolongée, l'acide nicotinique abaisse presque toujours le taux du cholestérol sérique pathologiquement augmenté, alors même que l'alimentation demeure inchangée.

Dans leurs premiers essais cliniques, PARSONS et ACHOR ont obtenu une baisse notable de l'hypercholestérolémie chez 9 des 13 malades traités pendant 12 semaines, et chez trois des cinq autres malades suivis pendant quatre semaines. Dans le premier groupe, le rapport $\beta/\alpha-1$ a été abaissé dans 11 cas sur 13 et dans le second groupe dans 4 cas sur 5.

Le taux des lipides totaux plasmatiques a été abaissé dans la plupart des cas, mais à un degré moindre que le taux de cholestérol.

Une seconde série de résultats de ces mêmes auteurs a montré chez 24 malades suivis 12 semaines ou davantage une réduction moyenne de 56 mg pour 100 cc au cours des deux premières semaines de traitement. Avec la dose de 3 grammes par jour, l'acide nicotinique a abaissé en moyenne de 68 mg pour 100 cc un premier groupe, de 59 mg pour 100 cc le second groupe, chaque fois en l'espace de douze semaines. En élevant ensuite la dose à 5 ou 6 grammes, on a encore obtenu une nouvelle réduction de l'ordre de 14 mg pour 100 cc dans les 18 semaines suivantes :

Le premier groupe a donné les résultats suivants :

		avant trai- tement	12 semai- nes	30 semai- nes
1.	homme de 56 ans	480 mg%	291	284
2.	femme de 54 ans	305 mg%	241	252
3.	femme de 44 ans	308 mg%	241	265
4.	femme de 53 ans	337 mg%	231	249
5.	homme de 56 ans	272 mg%	276	246
6.	femme de 38 ans	315 mg%	269	318
7.	homme de 61 ans	298 mg%	269	219
8.	femme de 50 ans	360 mg%	299	292
moyennes		334 mg%	267	258

Dans le second groupes les résultats ont été:

		avant trai- tement	12 semai- nes	30 semai- nes
9.	homme de 58 ans	294 mg%	251	241
10	Homme de 38 ans	279 mg%	239	237
11	Homme de 64 ans	270 mg%	251	250
12	Homme de 62 ans	294 mg%	264	258
13	Femme de 57 ans	351 mg%	238	209
14	Femme de 53 ans	319 mg%	243	246
15	Femme de 58 ans	336 mg%	259	247
16	Homme de 41 ans	356 mg%	286	273
17	Homme de 58 ans	317 mg%	282	298
18	Homme de 51 ans	304 mg%	249	266
19	Femme de 54 ans	294 mg%	229	
20	Homme de 48 ans	309 mg%	307	318
21	Homme de 32 ans	305 mg%	291	294
22	Femme de 48 ans	430 mg%	315	
23	Homme de 59 ans	336 mg%	222	
24	Homme de 53 ans	330 mg%	297	
moyennes		320	264	

Il y a donc eu dans tous les cas traités, une baisse rapide et durable des taux de cholestérol sanguin après l'administration de fortes doses d'acide nicotinique, l'effet étant sensiblement supérieur avec des doses de 4,5 à 6 g par jour qu'avec des doses quotidiennes de 3 grammes. Chez 50 à 70 p. cent des malades traités, les doses nécessaires à un résultat satisfaisant sont de 6 g par jour. Dans la majorité des cas, la dose d'un gramme 50 d'acide nicotinique par jour est inopérante. Il en est de même de l'amide nicotinique à la dose forte de 6 g par jour. Lorsque la dose initiale de 3 grammes échoue, l'élévation à 4,50 g ou à 6 g est souvent suivie de succès; chaque fois que l'amide est substituée à l'acide, la cholestérolémie remonte rapidement; pour atteindre les valeurs initiales, obtenues avant tout traitement.

Deux faits sont à souligner :

- l'efficacité de l'acide nicotinique même en présence d'une alimentation normale, suffisamment riche en acides gras saturés pour avoir entraîné, ou permis, l'hypercholestérolémie que l'acide nicotinique se propose ensuite de réduire;
- l'inefficacité de l'amide nicotinique, malgré la très proche parenté chimique de l'acide et de l'amide.

Les auteurs qui ont expérimenté le traitement sont d'accord pour considérer l'acide nicotinique, à la dose quotidienne de 3 à 6 grammes, comme l'agent le plus constamment efficace pour réduire une hypercholestérolémie. Ils pensent que le produit n'est pas toxique, malgré le prurit et l'érythème qu'il provoque souvent.

Mais ces derniers temps, des incidents, voire des accidents, ont été signalés avec l'emploi prolongé de fortes doses d'acide nicotinique. Il nous faut donc les envisager, si nous voulons faire le bilan de cet hypocholestérolémiant.

-:-

COMPLICATIONS

-:-

En dehors des effets secondaires bénins de type prurit ou érythrodermie, il a été signalé au cours du traitement de l'hypercholestérolémie par l'acide nicotinique :

- des ictères, des insuffisances hépatiques,
- des réactivations d'ulcère gastro-duodéal.

c

Bien que le mécanisme hypocholestérolémiant de l'acide nicotinique demeure obscur, il y a de bonnes raisons de croire qu'il s'agit de modifications des systèmes enzymatiques hépatiques, qui précisément sont impliqués dans la synthèse du cholestérol, et la conversion en acides biliaires (DUNCAN et BEST). Il est alors plausible que ces modifications puissent en agissant sur la fonction hépatique, produire une lésion du foie comparable à celle provoquée par la méthyltestostérone, la chlorpromazine, et d'autres médicaments.

A.U. RIVIN a traité 19 malades hypercholestérolémiques par l'acide nicotinique à des doses initiales quotidiennes fractionnées de trois grammes d'acide nicotinique. Dans 18 cas il n'y a pas eu de manifestations toxiques notables, en dehors d'une glycosurie transitoire dans un cas. Mais dans le 19ème cas, un ictère est apparu en cours de traitement. Il s'agissait d'une hypercholestéro-

lémie familiale avec xanthomatose; le cholestérol a été très abaissé mais le traitement a été interrompu au bout de 14 mois du fait de l'apparition de l'ictère, que RIVIN attribue probablement à une cholestase extra-hépatique relevant de l'action toxique de l'acide nicotinique. Jusqu'à cette observation, il ne semble pas que l'acide nicotinique ait eu de tels effets hépatotoxiques. Tout au plus a-t-on observé une anomalie transitoire de la floculation céphaline-cholestérol, mais aucun trouble rénal, hémopoïétique ou hépatique n'avait été noté. PARSONS en cours de traitement a pratiqué des épreuves à la bromosulfophtaléine et des biopsies hépatiques, qui n'ont pas montré d'effet toxique. GURIAN a bien constaté une nette diminution de la tolérance au glucose avec la glycosurie.

Le cas de A.U. RIVIN concernait un homme de 23 ans présentant depuis l'âge de 17 ans une hypercholestérolémie entre 300 et 350 mg p. cent. Le frère du malade semble atteint des mêmes troubles à l'âge de 20 ans, et la mère est morte à 40 ans d'un infarctus du myocarde. On établit un régime restrictif à 30 g de graisse d'origine animale et 85 g d'huile de maïs. Revu quatre mois plus tard, le malade a une cholestérolémie de 373 mg.p.cent. Un traitement par l'acide nicotinique est alors institué, qui entraîne une chute rapide à 225 puis 150-215 mg p. cent de la cholestérolémie. Dès que l'on arrête l'acide nicotinique, par suite d'un prurit intense, la cholestérolémie remonte à 400 mg p. cent, et retombe dès la reprise du traitement. L'un des xanthomes faciaux régresse; puis au cours de la 72ème semaine de traitement l'ictère apparaît et le traitement est arrêté. A ce moment les seuls signes subjectifs sont le prurit et les sueurs profusés. Il n'y a pas

de fièvre, l'appétit est normal. Pourtant le foie est perceptible sur 4 cm au-dessous du rebord costal, mais n'est pas douloureux. Les urines sont teintées de bile, renferment des cylindres et quelques hématies mais pas d'albumine. La formule sanguine reste normale. Des épreuves fonctionnelles du foie montrent une bilirubinémie totale à 7,4mg p. cent un test au thymol de 3,8 U, une glycémie à jeûn à 74 mg p. cent et un taux de transaminase glutaminique oxalacétique sérique à 91 unités. En vingt jours tout est rentré dans l'ordre, mais le cholestérol est remonté à son taux pré-thérapeutique. Le seul traitement est le repos, et l'acide nicotinique est définitivement abandonné.

CHRISTENSEN a lui aussi traité 28 malades atteints d'hypercholestérolémie par l'acide nicotinique à des doses moyennes quotidiennes de 3 à 3,4 grammes. Les taux de cholestérol sérique étaient au départ de 311 à 334 g pour cent cc. Le traitement a été poursuivi pendant au moins une année. Dans 17 cas il s'agissait d'hypercholestérolémie idiopathique et dans 11 cas de forme familiale. 17 fois une atteinte coronarienne était en cause; 5 fois une artériosclérose oblitérante; des xanthomes tendineux et cutanés existaient chez huit malades; dans trois cas une maladie cérébrovasculaire a été constatée et une fois une hypertension artérielle était présente. Les résultats thérapeutiques ont été dans l'ensemble des plus satisfaisants. Des incidents ont cependant été relevés : prurit, dermatose, perturbation des épreuves fonctionnelles du foie, hyperglycémie, courbe anormale de tolérance au glucose, hyperuricémie, enfin ictère dans deux cas :

- un homme de 56 ans supporte pendant 24

mois le traitement par acide nicotinique; puis apparaissent une anorexie modérée, des nausées, des douleurs abdominales, alors que la posologie avait été d'abord de trois grammes, puis actuellement de 1 gramme 6. En quatre jours, les symptômes s'intensifient et se compliquent d'un état de malaise général. Les urines deviennent sombres, le teint est ictérique. Pourtant les épreuves fonctionnelles du foie avaient été normale au début du traitement. Une semaine après l'arrêt du traitement nicotinique, tout rentre dans l'ordre et l'ictère disparaît. L'acide nicotinique est définitivement abandonné.

- un homme de 51 ans devient ictérique au cours de la première semaine d'un traitement par 3 g d'acide nicotinique par jour; il n'en poursuit pas moins son traitement et est revu trois semaines plus tard. Une biopsie hépatique devait montrer une lésion accentuée du parenchyme avec régénérescence active, stase biliaire centrolobulaire, pratiquement pas d'infiltration inflammatoire; l'ictère s'est éclairci en une semaine et les épreuves fonctionnelles étant redevenues normales sept semaine après la cessation du traitement. A ce moment une cholécystographie a été normale.

L'observation de W.O. PARDUE concerne un homme de 58 ans, hypertendu, avec artériosclérose et sténose ou occlusion de plusieurs grosses artères et hypercholestérolémie. L'évolution est marquée d'accidents vasculaires multiples et graves, infarctus du myocarde, claudication intermittente, encéphalopathie, occlusion de l'artère rénale gauche, hypertension rétinienne. La cholestérolémie étant à 320 mg p. cent, on institue un traitement d'acide nicotinique, trois grammes

par jour ainsi qu'un régime pauvre en acides gras saturés. Six mois plus tard, apparaissent des oedèmes malléolaires, faciaux, puis les oedèmes intéressent les extrémités, jambes, mains, sans hépatomégalie ni ascite ni ictère. Les dosages biologiques et les épreuves fonctionnelles du foie montre une insuffisance hépatique grave. On arrête l'acide nicotinique, on introduit dans le régime un peu de viande et de lait écrémé. Les oedèmes régressent et ont disparu en un mois, les signes biologiques s'améliorent. Toutefois la cholestérolémie remonte à 292 mg. p.cent après avoir été abaissée par le traitement à 100 mg.

Ces quelques exemples ne peuvent provenir d'une simple coïncidence des manifestations hépatiques et biliaires et du traitement par l'acide nicotinique. Mais le retentissement hépatotoxique de ce dernier est commandé par un mécanisme physiopathologique encore obscur.

Autre type de complication thérapeutique, la réactivation d'ulcères gastro-duodénaux. Sur 90 malades atteints d'hypercholestérolémie et traités par l'acide nicotinique, W.B. PARSONS jr a noté dans cinq cas une reprise de l'évolution ulcéreuse.

Un premier concerne un homme de 58 ans hypercholestérolémique. Sept ans plus tôt on avait apporté le diagnostic d'ulcère duodénal probable. C'est à la 100ème semaine du traitement par acide nicotinique que sont apparus des signes digestifs, nausées et vomissements, frissons et fièvre, douleur épigastrique sourde. Le malade compare cet épisode à la poussée ulcéreuse subie quelques années plus tôt. L'acide nicotinique est poursuivi mais associé à une préparation

tampon. Il peut alors supporter la dose quotidienne de 7,50 g nécessaire à assurer une cholestérolémie normale.

Un second cas concerne un homme de 38 ans chez qui on découvre une hypercholestérolémie, qui est traitée par l'acide nicotinique. Un ulcère duodénal perforé avait été opéré 16 ans plus tôt, avec gastro-entérostomie ultérieure, et régime anti-ulcéreux pendant les poussées.

Au cours du traitement par l'acide nicotinique, on constate une hémorragie occulte avec anémie aiguë mais transitoire. La dose de 3 g d'acide nicotinique était alors prise depuis 16 semaines. On donne une préparation tampon qui permet de poursuivre le traitement sans nouvelles manifestations ulcéreuses. A noter ici la rapidité avec laquelle la lésion ulcéreuse a été réactivée, après seulement 16 semaines de traitement. Dans tous les autres cas, les doses quotidiennes variaient entre 3 et 7,50 g prises pendant des périodes de 99 à 124 semaines. Dans deux cas, l'ulcère était connu au préalable, dans deux cas il y avait déjà eu des épisodes digestifs pour lesquels les clichés avaient été négatifs; dans le dernier cas enfin, aucun antécédent connu d'ulcère, ni même de troubles gastro-intestinaux n'a pu être relevé avant les manifestations ulcéreuses apparues au cours du traitement de l'hypercholestérolémie par l'acide nicotinique.

o

De cette étude, il ressort que :

- le traitement de l'hypercholestérolémie est difficile; on ne peut par conséquent négliger

les nouveaux moyens susceptibles de l'enrichir. L'administration prolongée de fortes doses quotidiennes d'acide nicotinique entraîne à peu près régulièrement une baisse satisfaisante de la cholestérolémie. Malheureusement, cet effet ne survit pas à l'arrêt du traitement.

Or, si dans la majorité des cas, l'acide nicotinique à fortes doses et en administration prolongée est bien toléré, provoquant au plus des signes mineurs de prurit et d'érythème, on trouve des exemples de grosses perturbations hépatiques, d'ictères, nécessitant l'arrêt définitif de la thérapeutique. Dans un autre groupe de faits, le traitement par acide nicotinique a provoqué des manifestations digestives, soit chez des anciens ulcéreux, soit même chez des sujets paraissant préalablement indemnes de tout ulcère. Dans ce type d'accident le traitement a pu être poursuivi à condition que la préparation d'acide nicotinique soit tamponnée.

CONCLUSIONS

-:-

I. Le taux de cholestérol sérique s'élève au-dessus des chiffres considérés comme normaux dans divers états pathologiques. L'observation biologique et clinique a permis d'établir une corrélation entre l'athérosclérose d'une part, l'hypercholestérolémie d'autre part. Il était donc intéressant de rechercher les moyens médicamenteux susceptibles de prévenir ou d'enrayer cette hypercholestérolémie.

II. Cette action hypocholestérolémiante n'est pas facile à obtenir. La restriction des acides gras saturés du régime alimentaire ne modifie pas sensiblement la cholestérolémie, mais elle paraît cependant agir favorablement sur la constitution de l'athérome. A ce régime restrictif, on a ajouté récemment un traitement continu par l'acide nicotinique, par voie buccale, en prises fractionnées, à des doses quotidiennes globales allant de 3 à 6 grammes.

III. Si le mode d'action de l'acide nicotinique sur le métabolisme du cholestérol demeure obscure, des actions enzymatiques hépatiques sont certainement en cause. Toujours est-il que le traitement prolongé par l'acide nicotinique à haute dose n'est pas exempt de risques. A côté des manifestations mineures du prurit et d'érythème cutané, on peut observer des troubles graves de la fonc-

tion hépatique, des ictères de stase, et aussi des réactivations d'ulcères gastro-duodénaux, tous accidents commandant soit l'arrêt du traitement, soit l'utilisation de préparations tamponnées.

IV. On ne peut pas plus rejeter une arme thérapeutique somme toute efficace sur un symptôme difficile à juguler, que l'adopter aveuglément étant donné les risques qu'elle comporte. Il faut donc poursuivre les essais cliniques, mais avec la plus stricte surveillance, en particulier en ce qui concerne une atteinte toujours possible de la sphère hépatobiliaire et de la muqueuse gastro-duodénale.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

R.W.P. ACHOR, K.G. BERGE, N.W. BARKER, B.F.
MAC KINZIE.

Treatment of hypercholesterolemia
with nicotinic acid.
Circulation XVII pages 497-504 avril
1958

R.W.P. ACHOR, K.G. BERGE

Use of nicotinic acid in hypercholes-
terolemia; report of the council on
drugs.
Journ.Amer.Med.Assoc. CLXVIII page 1773
29 Novembre 1958

R.W.P. ACHOR, K.G. BERGE

Treatment of hypercholesterolemia
with large oral doses of nicotinic
acid.
M. Clin.North Amer. XCII pages 871-
880 juillet 1958.

R. ALSTCHUL, A. HOFFER

Effects of salts of nicotinic acid
on a serum cholesterol.
Brit.Med.Journ.II pages 713-714 20
Septembre 1958.

M. BELLE, M.P. HALPERN

Oral nicotinic acid for hyperlipemia
(with emphasis on side effects)
Ame.Journ.Cardiol.II pages 449-452
Octobre 1958

K.G. BERGE et Coll.

Hypercholesteremia and nicotinic acid: long term study abstracted.
Circulation XVIII pages 671 nov. 1959

K.G. BERGE, R.W.P. ACHOR, N.W. BARKER, M.H. POWER

Comparison of the treatment of hypercholesteremia with nicotinic acid, sitosterol and safflower oil.
Amer. Heart Journ. CVIII pages 849-853 décembre 1959

N.A. CHRISTENSEN, R.W.P. ACHOR, K.G. BERGE
H.L. MASON

Nicotinic acid treatment of hypercholesteremia
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXXVII pages 546-550 26 Août 1961.

G.A. GOLDSMITH, J.G. HAMILTON, O.N. MILLER
Lowering of serum lipid concentrations mechanisms used by unsaturated fats
nicotinic acid and neomycin: excretion of sterols and bile acids
Ame. Med. Assoc. Arch. Int. CV pages 512-517
avril 1960

C. MIKOL

Biochimie du cholestérol sérique
Presse Méd LXV pages 119-122 15
Juin 1957

W.O. PARDUE

Severe liver dysfunction during nicotinic acid therapy
Journ. Ame. Assoc. CLXXV pages 137-138
14 Janvier 1961

W.B. PARSONS Jr, R.W.P. ACHOR, K.G. BERGE

Changes in concentration of blood lipids following prolonged adminis-

tration of large doses of nicotinic acid to persons with hypercholesterolemia: preliminary observations.
Proc.Staff Meet.Mayo Clni.XXXI pages 377-390 27 Juin 1956

W.B.PARSONS Jr, J.H. FLINN

Reductions in elevated blood cholesterol levels by large doses of nicotinic acid.
Journ. Amer.Med.Assoc.CLXV pages 234-238 21 Septembre 1957

W.B. PARSONS Jr, J.H. FLINN

Reduction of serum cholesterol levels and betalipoprotein cholesterol levels by nicotinic acid
Amer.Med.Assoc.Arch.Intern.Med.LIIII pages 783-790 mai 1959

W.B. PARSONS Jr.

Activation of peptic ulcer by nicotinic acid.
Journ.Amer.Med.Assoc.CLXXIIII pages 1466-1470 30 Juillet 1960

A.U. RIVIN

Jaundice occuring during nicotinic acid therapy for hypercholesteremia
Journ.Amer.Med.Assoc.CLXX pages 2088-2089 22 Août 1959

B. ROSSI, V. RULLI, PUDDU

Résultats du traitement de l'hypercholestérolémie chez quinze athéroscléreux par la phényl-acéthyl-amide.
XVIII^e Journées Thérap.de Paris 19-20 Octobre 1955 et Presse Méd.LXIIII 10 Décembre 1955

WOLFF, J.J. BRIGNON

Recherches expérimentales sur l'absorp-

tion intestinale du cholestérol.
XVIII^e Journées Therap. de Paris
19-20 Octobre 1955
et Presse Méd. LXIII 10 Décembre 1955.

TABLE DES MATIERES

-:-

Introduction	17
Rappel biochimique	23
Posologie et mode d'action	30
Action thérapeutique	34
Complications	38
Conclusions	45
Bibliographie	47

-:-

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui ne seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

